



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	孤発性非閉塞性無精子症患者115名における網羅的遺伝学的解析〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	村西, 雄貴
Description	配架番号 : 2925
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16433号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95568
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MURANISHI_Yuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 村西 雄貴

主査 教授 西尾 妙織
審査担当者 副査 准教授 前田 恵理
副査 准教授 工藤 正尊

学 位 論 文 題 名

孤発性非閉塞性無精子症患者 115 名における網羅的遺伝的解析
(Systematic molecular analyses for 115 karyotypically normal men with isolated
non-obstructive azoospermia)

本研究は 115 名の核型正常な非閉塞性無精子症 (Non-obstructive azoospermia: NOA) 患者検体を用いて、①Y 染色体無精子症因子 (Azoospermia factor: AZF) 領域内のコピー数多型、②非 Y 染色体上の単一遺伝子異常、および③患者間で共通する変異遺伝子の蓄積、を網羅的に解析することで、NOA 患者における遺伝学的背景を解明した研究である。この研究で得られた新規知見により、NOA 患者の遺伝学的解析における①および②の重要性が明らかになり、遺伝学的病因の多様性が示されたといえる。

審査にあたり、まずは副査の前田恵理准教授から、解析対象患者においてムンプスウイルス感染既往患者が含まれていたのか質問があり、申請者は患者全体の臨床情報がすべてそろっているわけではなく、欠落しているデータもあったため、詳細は不明であると回答した。また、本検討で新規にみつかった **gr/gr triplication** などの **AZF** 領域内の構造異常の病原性評価をどのように行えば実証できるのか質問があった。申請者は、今回みつかった **gr/gr triplication** などの構造異常は **multicopy** の遺伝子領域の 3 重複が起きているため、モデル動物などで再現するには技術的に困難であり、また、種間で Y 染色体の構造が異なるため、ヒトでの関連解析に依存する形になるだろうと回答した。ただし、今回新規でみつかった構造異常はいずれもかなり希少なものであるため、その病原性評価できるだけの患者データをそろえるのは至難の業であると回答した。

副査の工藤正尊准教授からは、今回解析対象となった患者コホートに関する質問があり、全体の中での非閉塞性無精子症 NOA 患者の割合が多い印象であることについて指摘があった。申請者は患者検体については、獨協医科大学埼玉医療センターリプロダクションセンターで収集したものであるため、その収集方法や詳細については残念ながら詳細はわからないと回答した。また、**AZF** 領域内の欠失の病原性についてはすでに判明しているにも関わらず、改めて本研究で解析しなす理由は何にかと質問があった。申請者はガイドラインで NOA 発症の決定的要因となると記載されている **AZF** 領域内の欠失の中でも、特に **b2/b4** 欠失においては実際に精巣内精子採取術を行うと精子回収できた例もいると報告されていることから、やはり欠失のサブタイプ毎に詳細な検討が必要であると回答した。

最後に主査の西尾妙織教授からは、まず解析対象患者全体の内訳が学位申請論文に記載がない点について指摘があった。そのため、申請者は学位申請論文の本文内容を訂正した（第 11 頁 260 行・265 行）。また、学位発表の際は研究 1-3 に内容をわけて報告したが、当

初提出した申請論文では内容をわけた記載をしていなかったため、本文内容を修正し、研究 1-3 にわけて記載した（第 11 頁 279 行、第 12 頁 306 行、第 13 頁 351 行、第 14 頁 366 行、第 17 頁 402 行、第 20 頁 454 行、第 22 頁 467 行・497 行、第 24 頁 541 行）。最後に本研究の今後の発展性についての記載が足りない点について指摘があった。具体的には、当初の申請論文では本研究の目的は無益な精巣内精子採取術を回避するためと記載していたが、例えば遺伝学的解析で精子がない可能性が高いと推察される患者がいた場合に、本当にその患者は精巣内精子採取術をうけないのか、この研究の目的や発展性について深く考察するよう指摘があった。それに従って、申請者は学位申請論文の本文内容を修正した（第 8 頁 189-196 行、第 25 頁 590-594 行）。

この論文は、Human Reproduction 誌において高く評価され、2024 年 5 月に採択・掲載された。今後の追加解析により NOA の病因解明とそれに付随する診断法・治療法の開発が期待される。審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。